Lane Medical Library

Ueber die

Verwendung von Blutegelextract

bei der Transfusion des Blutes.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe,

welche

nebst beigefügten Thesen

mit Zustimmung der Hohen Medicinischen Fakultät
der Königlichen Universität zu Greifswald

am

Sonnabend, den 26. September 1891,

nachmittags 1 Uhr

öffentlich verteidigen wird

Erich Schultze

aus Berlin.

Opponenten:

Herr Drd. med. C. Böttcher.
Herr cand. med. G. E. Molien.

Greifswald.
Druck von Julius Abel.
1891.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154003_0251

Dem Andenken

an seinen verstorbenen Vater

in Liebe gewidmet.

In neuerer Zeit sind vielfache Untersuchungen ausgeführt worden über organische Substanzen, deren Zusatz zum Blute eine die Gerinnung verzögernde oder verhindernde Wirkung ausübt. Hierhin gehört in erster Linie das Cytoglobin, welches Alexander Schmidt bei seinen Studien über die Faserstoffgerinnung aus den verschiedenartigsten Zellen des tierischen Organismus dargestellt hat. Ein anderes Präparat, welches im Endresultat seiner Wirkung, d. h. in der Verzögerung der Gerinnung, mit dem eben genannten grosse Ähnlichkeit zeigt, ist das von Haycraft angegebene und später von Dickinson genauer untersuchte Mundsecret des Blutegels.

Die Präcision, mit welcher die oben erwähnten Stoffe ihre Wirkung entfalten, legte den Gedanken nahe, dieselben bei der Transfusion des Blutes in Anwendung zu ziehen und sie auf ihre Brauchbarkeit im gegebenen Falle zu prüfen.

Leider war ich nicht imstande, mit dem erstgenannten der Körper, dem Cytoglobin, welches ich wiederholt dargestellt habe, in dieser Beziehung brauch-

bare Resultate zu erzielen, da die sehr kostspielige Herstellung der Substanz eine genauere Prüfung unmöglich machte, und aus demselben Grunde die praktische Verwendung dieses Präparates bei der Transfusion des Blutes vorläufig für ausgeschlossen erschien. Meine Versuche beschränkten sich daher lediglich auf die Blutegelpräparate.

Haycraft constatierte, dass das wässrige Extract vom vorderen Teile des medicinischen Blutegels, wenn es mit frisch aus der Ader entleertem Blute vermischt oder in die Circulation injiciert wurde, eine starke, die Gerinnung verzögernde oder vernichtende Kraft zeigte. Er fand ferner, dass das Extract auch dann ungeschwächt wirkte, wenn die betreffenden Körperteile vorher zur Coagulation der Eiweisskörper in absolutem Alkohol gelegen hatten; Kochen war gleichfalls für das fragliche Agens unschädlich. Dickinson bemühte sich, das active Princip zu isolieren, ein Unternehmen, dem sich sehr erhebliche Schwierigkeiten entgegenstellten, da die das Secret liefernden Drüsen sich durch Präparieren nicht von dem übrigen Gewebe trennen liessen. Er konnte aus allen Körperregionen einen Eiweisskörper darstellen, der zur Albuminosen - Gruppe gehörte, allein die Separierung der die Gerinnung verhindernden Substanz war nicht möglich.

Die Methode, welche er anwandte, war folgende: Der Kopf und Hals des lebenden Blutegels wurde abgeschnitten und in Alkohol von 95 % gelegt, wenigstens auf 3 bis 4 Tage, übrigens schadete eine längere Einwirkung durchaus nicht, da er noch nach $3^1/_2$ jahrelangem Verweilen der Köpfe in Alkohol unveränderte Resultate erhielt. Darauf wird das Material mit destilliertem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung behandelt. Das so erhaltene Extract ist stark pigmentiert. Das Verhältnis von einem Kopf auf 5—10 ccm. Flüssigkeit ist insofern das günstigste, als einerseits die Wirkung eine völlig genügende ist, und andererseits die damit anzustellenden chemischen Reactionen noch hinreichend gut erkannt werden.

Dickinson teilt in seiner Arbeit folgende Eigenschaften des Extractes mit, wozu ich bemerke, dass ich bei der Prüfung seiner Angaben übereinstimmende Resultate erzielt habe:

Die Reaction ist neutral, das specifische Gewicht weicht nur ganz wenig von dem der zur Extraction verwendeten Flüssigkeit ab. Durch Kochen wird keine Fällung erzeugt, auch durch Zusatz von Alkalien nicht. Eine Spur Essigsäure giebt einen Niederschlag, der im Überschusse des Reagens leicht löslich ist. Eisessig und starke Essigsäure lassen das Präparat

klar, falls es salzfrei ist, geben dagegen einen copiösen Niederschlag, wenn das Extract mit Salz gesättigt ist. Salpetersäure verursacht in der Kälte eine ganz entschiedene Fällung, die sich beim Kochen löst, beim Abkühlen aber wieder erscheint. Diese letzte Reaction ist immer deutlich zu erkennen, doch die Flüssigkeit wird nur dann beim Kochen vollkommen klar, wenn die HNO_3 in ganz bestimmten Verhältnissen zugesetzt wurde. Sättigung mit Chlornatrium und Magnesiumsulfat giebt keine Fällung; Sättigung mit Ammoniumsulfat eine geringe, nach welcher kein Eiweisskörper mehr in Lösung bleibt. Dialyse ändert nichts an den Eigenschaften des Präparates. Kupfersulfat, Bleiacetat und Quecksilberchlorid geben einen Niederschlag, der im Überschuss unlöslich ist. Die Biuret-Reaction (Zusatz von Ätznatron und etwas Kupfersulfat) gelingt stets in ausgeprägter Weise, vorausgesetzt, dass man eine reichliche Menge der Lösung von starker Concentration nimmt.

Aus all' diesen Reactionen erkennt man, dass das Blutegelextract eine Substanz enthält, die einige Ähnlichkeit hat mit Kühne's Proto- und anderen Deutero-Albuminosen. Chemisch ist eine Differenz zwischen dem vorderen wirksamen und dem hinteren unwirksamen Teile des Blutegels nicht nachweisbar,

nur ist der Eiweissgehalt des vorderen Abschnittes um ein Geringes höher, was man bei vergleichender Anstellung der Salpetersäure - Reaction mit gleich starken Auszügen beider Teile abschätzen kann. Die Fällung, welche man durch Sättigung mit Ammoniumsulfat erhält, schliesst die ganze Menge des activen Principes in sich; bei nur teilweiser Sättigung fällt der entsprechende Teil der Albuminosen aus, zusammen mit der relativen Quantität des activen Principes.

Hieraus ersieht man, dass die gewöhnlichen Methoden zu einer Unterscheidung zwischen den sich vorfindenden Eiweisskörpern und dem hier in Frage stehenden wirksamen Agens nicht ausreichen, dass wir also bis jetzt beide ihrer Natur nach für identisch halten müssen.

Das Blutegelextract entfaltet seine Wirkung, wie schon oben angedeutet wurde, in gleicher Weise, ob es in das Gefässsystem eingespritzt oder mit frischem Blute gemischt wird. Mehrere hintereinander gemachte Injectionen haben einen constanten Effect, d. h. hat nach der ersten Einspritzung das Blut die Kraft seiner natürlichen Gerinnung wiedererlangt, dann verzögert eine zweite oder dritte den Eintritt der letzteren ganz ebenso, wie es bei der ersten Injection der Fall war;

in diesen beiden Punkten unterscheidet es sich vom Pepton.

Das Blut des Kaninchens, der Katze, des Schafes, des Hundes, des Rindes, des Pferdes und des Menschen, auf diese Weise flüssig erhalten, zeigen dieselben Eigenschaften: das Hämoglobin geht nicht in Lösung; die Blutkörperchen setzen sich ab, und darüber bleibt klares Plasma stehen. Ist der Extractzusatz ungenügend gewesen, um das Blut flüssig zu erhalten, dann bildet sich zuerst in dem Blutkörperchensediment ein Klumpen, der sich allmählich ausbreitet. Das so gewonnene Fibrin ist von normaler Beschaffenheit, d. h. es löst sich nicht mit irgend nennenswerter Schnelligkeit in 5% NaCl, noch in verdünnten Alkalien. Nach CO_2-Zusatz und Neutralisation mit diluierter Essigsäure tritt keine Gerinnung auf. Verdünnung des Plasma in jeder Ausdehnung ist ohne Erfolg; wohl aber können sich langsam Gerinsel bilden, wenn man zu dem Plasma ohne vorherige Entfernung der Blutkörperchen destilliertes Wasser setzt. Stets kann Gerinnung durch Einbringen von Fibrinferment (5% NaCl-Auszug des Fibrins) hervorgerufen werden. Das Fibrinogen bleibt unverändert. Coagulation in der Hitze kommt leicht bei der gewöhnlichen Temperatur von 56° C. zustande, und die Substanz kann gefällt werden durch das be-

kannte Mittel, nämlich Halbsättigung mit NaCl. Der so erhaltene Niederschlag ist sehr voluminös, mehr als dies bei dem $MgSO_4$-Plasma der Fall ist; nach einer erfolgten Fällung pflegt das Fibrinogen, wenn es wieder gelöst wird, nicht von selbst zu gerinnen, aber Zusatz einer kleinen Menge von Fibrinferment bringt die Gerinnung sofort hervor. — Nach einer zweiten Fällung gerinnt das Plasma schon durch eine Spur Ferment.

Pferdeblut hat nur eine geringe Beimischung des Extractes nötig, um flüssig erhalten zu werden, etwa im Verhältnis von einem Kopf auf 100 ccm. Blut.

Beim Gefrieren oder bei länger anhaltender Abkühlung konnte Dickinson nicht die Fällung von Blutplättchen (discoids bodies) erhalten, welche Wooldridge mit Fibrinogen-A bezeichnet: Blutegelextract-Plasma bleibt unter diesen Bedingungen klar zurück.

Wirkung des Blutegelextractes auf das Fibrinferment.

Haycraft fand, dass Fibrin, welches in das Extract eingeweicht wurde, nach Behandlung mit 8% NaCl kein Fibrinferment aufwies, und schloss daraus, dass dasselbe zerstört war. Auch Dickinson gelangte später zu annähernd demselben Resultate.

Die Hauptversuche, welche er anstellte, mögen hier kurz erwähnt sein:

Frisch gewaschenes Fibrin wurde in zwei gleiche Portionen A und B geteilt. A auf 12 Stunden in ein starkes wässriges Blutegelextract gelegt, B in eine gleiche Quantität aqua destillata. Jede Fibrinmenge wurde dann nach öfterem Auswaschen mit destilliertem Wasser zwischen Fliesspapier getrocknet. Nun wurden beide Portionen extrahiert mit 5% NaCl-Lösung, und es fand sich, dass die in Extract eingeweichte Fibrinportion nur eine Spur Ferment enthielt, während der Kochsalzauszug der anderen Portion sich als eine Fermentlösung von grosser Stärke herausstellte. Die Wirkung wurde auf folgende Weise geprüft:

100 ccm. diluierten Plasma's werden auf zwei Cylinder I und II verteilt:

I + 10 gtt. Fibrinextract von A:

Gerinnung: schwach, nach 18 Stunden.

II + 10 gtt. Fibrinextract von B:

Gerinnung: stark, nach 3 Minuten.

Ein auf andere Weise angestellter Versuch war folgender: 4 ccm. Extract wurden mit 40 ccm. reiner Fibrinlösung gemischt, ins Wasserbad von 38° C. auf eine Stunde gestellt. Dann wurden wiederum 10 ccm. verdünnten Plasma's auf zwei Reagensgläser I und II gefüllt:

I + 1 gtt. Extract + 10 gtt. reiner Fibrinlösung: Gerinnung nach 39 Minuten.

II + 11 gtt. obiger Mischung, die im Wasserbade stand:

Plasma ist noch nach 5 Stunden flüssig.

Ausserdem liess sich experimentell feststellen, dass es, wenn eine starke Fermentlösung (dargestellt durch Extraction frischen Fibrins mit 5% NaCl) der Einwirkung einer genügenden Menge von Blutegelextract unterworfen war, für gewöhlich nicht möglich ist, das Ferment in activer Form durch eine Lösung von $MgSO_4$ zu fällen (in einem Kochsalzextract von Fibrin ist das Ferment eng gebunden an das aufgelöste Globulin, und beide sind vollständig durch $MgSO_4$ fällbar; das active Prinzip des Blutegelextractes war seinerseits nicht fällbar durch dieses Salz).

Aus einer Mischung von Fibrinauszug und Blutegelextract kann das Globulin auf die gewöhnliche Weise gefällt werden, aber der Niederschlag ist frei von fermentativer Kraft. Dies ist ein neuer Beweis dafür, dass das Ferment in der That zerstört ist.

Zum Schluss möge noch eine Modification des Versuches angegeben werden: 200 ccm. 5% $MgSO_4$-Extractes aus frisch gewaschenem Fibrin wurden mit 20 ccm. Blutegelextract gemischt und eine Stunde im Wasserbade auf einer Temperatur von 38° C. er-

halten; eine Controlllösung wurde analog angesetzt, nur statt der 20 ccm. Extract das gleiche Volumen destillierten Wassers gewählt.

Beide Portionen wurden darauf mit $MgSO_4$ gesättigt, der Niederschlag auf dem Filter gesammelt, mit concentrierter Magnesiumsulfatlösung gewaschen, in Wasser gelöst, schliesslich durch Dialyse das Salz beseitigt. Bei der Prüfung der beiden so erhaltenen Lösungen ergab sich gleichfalls eine bedeutende Verzögerung der Gerinnung durch die das Blutegelextract enthaltende Mischung.

Die weiteren Experimente, welche Dickinson noch angiebt, beziehen sich vornehmlich auf die Veränderungen, welche das Globulin erleidet, und haben für uns nicht das Interesse, wie jene vorher kurz skizzierten Versuche.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurden nun von mir Untersuchungen vorgenommen, deren Hauptzweck der war, die practische Verwendbarkeit des Blutegelextractes bei der Transfusion des Blutes klarzustellen.

Es wurden zur Darstellung des Präparates, wie Haycraft angab, der Kopf und vordere Teil des Hirudo medicinalis oder officinalis in vivo mit der Scheere abgetrennt und sofort in starken Alkohol gelegt; vorteilhaft werden die Stücke seitlich mehrfach

incidiert, um ein besseres Eindringen des Alkohols zu ermöglichen; die Einwirkung der öfter gewechselten Flüssigkeit variierte zwischen 3 und 10 Tagen. Darnach wurden die Köpfe in kleine Stücke geschnitten und im Luftbade zwischen 45 und 50° C. getrocknet. Die Herstellung des wässerigen Auszuges geschah nach zwei verschiedenen Methoden: ich stellte dar ein „Extractum hirudinum frigide paratum" und ein „Decoctum hirudinum". Das erstere entspricht dem Verfahren Haycraft's: das getrocknete Material wird 12 Stunden hindurch mit (Wasser oder) physiologischer Kochsalzlösung behandelt, dann filtriert. Bei dem Decoct benutzte ich die Methode, nach welcher Heidenhain sich ein Blutegelextract für seine Studien über die Lymphbildung verschaffte: die Stücke werden in einer Pfeffermühle (im Mörser sind sie schwer zu pulvern) zerkleinert, darauf mit 0,6 % Na Cl.-Lösung 10 Minuten lang gekocht, schliesslich wird filtriert.

Auf die Vorteile und Nachteile, welche die eine oder die andere der Methoden zeigt, wollen wir erst später zurückkommen, wenn wir die diesbezüglichen Versuche beschrieben haben werden.

Kalt dargestelltes Blutegelextract wird zunächst an Frosch- und Kaninchen-Blut erprobt.

Es werden aufgesetzt:

I: 5 gtt. Froschblut + 3 gtt. Extract.

II: 100 ccm. Kaninchenblut + 12 ccm. Extract.

Das Extract wurde stets in einer solchen Stärke gewählt, dass 10—12 ccm. einem Kopf entsprachen.

Nach 8 Stunden waren beide Proben noch nicht geronnen, die Blutkörperchen sehr deutlich sedimentiert, das überstehende Plasma enthielt noch eine kleine Menge derselben; die Froschkörperchen zeigten mikroskopisch keine Veränderung, die von Kaninchen waren teilweise etwas eckig und hatten eine geringe Tendenz zur Geldrollenlagerung. Das Blut wurde bei all' diesen Versuchen unter Glasglocke über mit Wasser getränktem Filtrierpapier bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach 12 Stunden beginnt langsam die Gerinnung in dem Blutkörperchensediment als circumscripter Klumpen und breitet sich von da sehr allmählich durch die ganze Masse aus.

Bei einer zweiten Probe wurde nur Kaninchenblut genommen und relativ mehr Extract:

60 ccm. Kaninchenblut + 12 ccm. Extract, in feuchter Kammer aufgestellt.

Nach 8 Stunden noch keine Gerinnung, starker Bodensatz, Blutkörperchen meist gut erhalten, sonst wie oben. Nach 24 Stunden ist das Blut noch nicht geronnen, Veränderungen der Körperchen stärker aus-

geprägt. Nach 36 Stunden enthält das Plasma keine morphologischen Elemente mehr; am dritten Tage beginnt Fäulnis in dem Blute, ohne dass eine Spur von Gerinseln vorher zu erkennen war.

Bei einer anderen, von mir angestellten Versuchsreihe handelte es sich um die Wirksamkeit des Extractes, wenn es in das Unterhautzellgewebe oder in die Bauchhöhle von Kaninchen injiciert worden war. Zu den Versuchen I^a und I^b wurde das Decoct verwendet, zu II^a und II^b das kalte Extract:

I^a: Intraperitoneale Injection von 15 ccm. = 2 Köpfen. Noch während der Injection starke Darmperistaltik. Das Tier ist munter. Nach 45 Min. durch Verbluten getötet, Gerinnung fast momentan.

I^b: Subcutane Injection von 10 ccm. = 1,5 Köpfen. Das Kaninchen bekommt unter die Rückenhaut 10 Pravaz'sche Spritzen à 1 ccm. Nach 45 Min. durch Verbluten getötet, das Blut gerinnt nach 3 Min.

Für die zweite Gruppe der Versuche wurde ein bedeutend stärkeres kaltes Extract gewählt (Extractionszeit 15 Stunden).

II^a: Intraperitoneale Injection von 15 ccm. = 4 Köpfen. 25 Minuten nach dem Verbluten erfolgt die Gerinnung beinahe sofort. In der Blase wurden etwa 2 ccm. Harn gefunden und zurückgestellt.

II^b: Subcutane Injection von 15 ccm. = 4 Köpfen. Das Extract wurde durch 15 Pravaz'sche Spritzen an verschiedenen Stellen der Rückenhaut appliciert. Nach 20 Minuten wird das Kaninchen durch Verbluten getötet; nach 7 Min. erste Spuren der Gerinnung, die im Gegensatz zu II^a nur sehr langsam fortschreitet. In der Blase ungefähr 4 ccm. Harn, wird aufgehoben.

Die beiden aufbewahrten Harnproben werden, nach Zusatz einer Spur Na Cl mit relativen Mengen frischen Blutes zusammengerührt. Die Gerinnung tritt ein bei: Harn II^a nach 2 Minuten,

bei Harn II^b nach 5 Minuten.

Somit scheint die intraperitoneale wie subcutane Einverleibung des Blutegelextractes keinen wesentlichen Einfluss auf die Gerinnungszeit des Blutes auszuüben. Bei etwas optimistischer Auffassung der Resultate könnte man sich vielleicht den Schluss erlauben, dass sich bei der subcutanen Injection I^b und II^b eine geringe, die Gerinnung verzögernde Wirkung constatieren lässt, und dass der Versuch mit der Harnprobe II^a für eine Ausscheidung des unveränderten Agens durch die Nieren spricht. Aber der Gehalt des Extractes in II^a und II^b war so stark, dass man bei den kaum mittelgrossen Versuchstieren einen viel eclatanteren Effect hätte erwarten müssen.

Da die Möglichkeit einer tiefer greifenden Einwirkung des Extractes auf die Leukocyten vorhanden war (nach A. Schmidts Schätzung sollen 71% aller Leukocyten im Augenblicke, wo das Blut die Ader verlässt, zu Grunde gehen), wurden Zählungen der weissen Blutkörperchen vorgenommen. Zur Untersuchung wurde menschliches Blut herangezogen, welches der Fingerbeere entnommen war. Letztere wurde mit absolutem Alkohol gründlich abgerieben, und ein Tropfen Egelextract auf die Haut gebracht; mit einer Nadel, die vorher ausgeglüht und dann überall mit Extract benetzt war, wurde nach Landois' Vorschlag (Lehrb. d. Physiologie, 7. Aufl. pg. 24) durch den Tropfen gestochen, das hervorquellende Blut durch Rühren mit der Nadel gleichmässig verteilt, und die Mischung schnell in die Abbé-Zeiss'sche Zählkammer gebracht. Das zu erwartende Resultat konnte natürlich nur eine relative Zahl sein, nämlich der Quotient aus der Anzahl der weissen und der der roten Körperchen. Durchgezählt wurden im ganzen sechs Füllungen der Kammer mit etwa 400 Feldern der Quadrierung; die gefundene Verhältniszahl betrug $\frac{1}{364}$ gegenüber dem von Moleschott als normal angegebenen Quotienten $\frac{1}{357}$. Die absolute Zahl der roten Blutkörperchen meines Blutes kannte ich aus zahlreichen vorhergegangenen Zählungen

als normal. Ebensowenig, wie die Zahl der Leukocyten eine Änderung zeigte, konnte in ihrem morphologischen und vitalen Verhalten irgend eine Abnormität constatiert werden. —

Wir wenden uns nun den eigentlichen Transfusionsversuchen zu.

Versuch I.

Transfusion von Kaninchenblut auf Kaninchen.

11. h. 30 Min.: Etwa 50 ccm. aus der Halsvene entleerten Kaninchenblutes werden unter stetem Umschwenken in einer Schale aufgefangen, in der sich 10 ccm. Extract. hirudin. frigid. parat. (= 1 Blutegelkopf) befinden; darauf wird die Mischung durch ein leinenes Tuch geseiht und auf dem Wasserbade in einem Becherglase auf Körpertemperatur erhalten. —

11 h. 50 Min. Operation in leichter Äthernarkose an einem mittelstarken Kaninchen. Temperatur 39,3. Es wird die Ven. jugular. ext. freigelegt, und die beiden Ligaturen unter die Vene durchgeführt, die periphere sofort geschlossen. Die Transfusion wird ausgeführt vermittelst eines Büretteninfusors mit feiner, fast rechtwinkelig gebogener Glascanüle, wie sie von Landois zuerst für die Transfusion empfohlen worden ist (vgl. L. Die Transfusion des Blutes, Leipzig 1875, pg. 316 und Real-Encyclopaedie der gesammten Heilkunde, Wien und Leipzig 1890. Bd. 20, pg. 48.

Artikel „Transfusion“.). Transfundiert werden 11½ ccm. obiger Blutmischung, etwa 1/10 der theoretisch berechneten Gesammtblutmenge des Tieres; auf die Verhältnisse des Menschen übertragen, würde die Quantität ungefähr einem Pfunde menschlichen Blutes entsprechen. Das Tier wird etwas dyspnoetisch, erholt sich aber nach dem Abbinden sehr bald.

Temperaturen: 12 h. 10 Min.: 38,5 (das Sinken ist eine ziemlich constante Folge des Aufbindens in gestreckter Lage); 12 h. 50 Min.: 39,4; 2 h.: 39,5; abends 10 h.: 39,5.

Am folgenden Tage ergiebt die Harnuntersuchung: Farbe ist gelbrot, der Harn trübe durch sehr reichlichen kohlensauren Kalk. Menge in 24 Stunden: 180 ccm. Spec. Gew. = 1,018; kein Eiweiss, Blut, Gallenfarbstoff und Gallensäuren, Zucker. Die Temperatur ist zur Norm herabgegangen.

Der Rest, das zur Transfusion nicht verwendete Blut, gelangte, in feuchter Kammer bei Zimmertemperatur aufbewahrt, nach circa 30 Stunden zur Gerinnung.

Das Resultat war somit ein durchaus zufriedenstellendes, zumal das Tier sich an den nachfolgenden Tagen vollständig normal verhielt. — Da nun das Extract auch, direct in die Circulation gebracht, seine,

die Gerinnung hemmende Kraft bethätigen soll, wurde auch unter diesem Gesichtspunkte eine Transfusion vorgenommen.

Versuch II.

Infusion von Extr. hirud. frigid. parat. — Transfusion.

A. Infusion:

9 h. 30 Min.: Operation in Äthernarkose; einem mittelstarken Kaninchen werden 12 ccm. [= 1,2 Köpfe] des kalten Extractes in die äussere Drosselvene infundiert; 9 h. 40 Min. wird das Tier abgebunden, zeigt keine Dyspnoe und bewegt sich lebhaft. 9 h. 55 M. wird es durch Verbluten getötet, das Blut welches keine Gerinnungserscheinungen darbot, bei 38° C. im Wasserbade aufbewahrt.

B. Transfusion:

10 h. 10 Min.: Operation in Äthernarkose; kräftiges Kaninchen, Temperatur 39,2. 11 ccm. des aufgehobenen Blutes werden in die linke Halsvene eingelassen; geringe Blutung unter der Operation wird sofort durch Ligatur gestillt. Gegen Ende der Transfusion wird die Athmung etwas tief, dann kurze Zeit dyspnoetisch, kehrt bald zur Norm zurück. 10 h. 25 M. wird das Tier frei gemacht und erholt sich schnell.

Temperaturen: 11 h. 25 Min.: 39,6; abends 6 h.: 39,6.

Das Controllblut in der feuchten Kammer beginnt nach zwei Stunden langsam zu gerinnen.

Am folgenden Tage zeigt sich der Harn spärlich, trübe, schwach alkalisch, ist frei von Blut, Eiweiss, Zucker, Gallenfarbstoffen, Gallensäuren.

Die Temperaturen am zweiten Tage betrugen: morgens: 38,1; mittags: 38,2; abends: 38,6.

Das Allgemeinbefinden des Kaninchens ist sehr gut; eine nochmalige Harnuntersuchung am dritten Tage ergiebt gleichfalls keine pathologischen Bestandteile.

Der dritte Typus der Anwendung des Blutegelextractes wird durch den nun folgenden Versuch repräsentiert.

Versuch III.

Vorher mit Alkohol behandelte Blutegelköpfe werden getrocknet und in diesem Zustande eine Woche lang aufbewahrt. Kurz vor der Operation werden sie in der Pfeffermühle zerkleinert, und durch 10 Minuten langes Kochen ein Decoct hergestellt; es wurden 0,21 gr. [= 4 Köpfe] Pulver auf 40 ccm. 0,6%iger Kochsalzlösung genommen. Dieses Decoct wurde nun auf seine Wirkung erst an Froschblut erprobt; nach 25 Minuten waren die ersten Spuren der Gerinnung bemerkbar. Trotz dieser scheinbar geringen Wirkung des Präparates wird dennoch eine Transfusion mit Zuhilfenahme desselben ausgeführt, da ich

früher schon öfter Gelegenheit hatte, die Unzuverlässigkeit des durch Decapitieren eines Frosches erhaltenen Blutes zu beobachten, offenbar, weil das langsam abtropfende Blut bereits während der Tropfenbildung an den Wundflächen die ersten Anfänge der Gerinnung in sich erzeugen kann.

10 h. 40 Min.: Operation in Äthernarkose an einem kräftigen Kaninchen; Temperatur 38,2. Freilegung der Vene, Anlegung der Ligaturfäden wird fertig gemacht bis zur Eröffnung der Vene; vor der Incision wird die Operation unterbrochen. —

50 ccm. Blut von einem zweiten Tiere werden in eine Schale mit 10 ccm. obigen Decoctes entleert. Die Blutmischung wird durch ein Tuch coliert und kommt sofort in den Büretten-Infusor. —

10 h. 50 Min.: Auf das erste Tier werden 13 ccm. der soeben angefertigten Blutmischung transfundiert; etwas Dyspnoe tritt ein. Das Kaninchen wird 11 h. 5 Min. freigelassen, die Temperatur war zu dieser Zeit 38,8. Das nicht zur Transfusion verbrauchte Blut bleibt zur Controlle in feuchter Kammer stehen.

2 h: Temperatur 39,2; das Blut noch nicht geronnen.

4 h: Gerinnung des Controllblutes beginnt allmählich am Boden.

7 h: Temperatur 39,4.

Am zweiten Tage zeigt das Thermometer morgens:

38,4; abends: 38,6. Die Harnuntersuchung kann kein Blut, Eiweiss etc. nachweisen, ebenso keinen Gallenfarbstoff, dagegen eine Spur von Gallensäuren. Das specifische Gewicht beträgt 1,020.

Am dritten Tage ist der Harn völlig normal, auch die geringe Menge von Gallensäuren ist verschwunden. Das Allgemeinbefinden des Kaninchens lässt nichts zu wünschen übrig.

Bevor wir auf die Frage einer rationellen Bereitung des zu Transfusionen zu benutzenden Blutegelextractes näher eingehen, mögen noch einige Untersuchungen vorausgeschickt werden, die ich angestellt habe über den Einfluss, den gewisse organische Körper, die R. Heidenhain unter der Gruppe „Lymphagoga" zusammenfasst, auf die Gerinnung des Blutes ausüben.

Die doch immerhin recht kostspielige Beschaffung des Blutegelextractes bestimmte mich dazu, nach Ersatzstoffen für dasselbe zu suchen. — Heidenhain sah sich gelegentlich seiner Arbeiten über die Lymphbildung veranlasst, den Begriff „Lymphagoga" in die wissenschaftliche Nomenclatur einzuführen. Darunter versteht er die Stoffe, welche, in das Blut injiciert, eine lymphtreibende Wirkung äussern. Ein Ergebnis seiner Experimente ist die Einteilung jener Substanzen in „Lymphagoga

erster Reihe“ und „Lymphagoga zweiter Reihe,“ deren Unterschied er, analog der Ätiologie der Wirkung gewisser Diuretica, so definiert: die ersteren bewirken gesteigerte Lymphbildung durch beschleunigte Überführung von Flüssigkeit aus dem Blute in die Lymphräume; die letzteren durch Überführung von Wasser aus den Gewebselementen (Zellen, Fasern) in die Lymphspalten. Nun verbinden mehrere von ihm untersuchte Lymphagoga mit der lymphtreibenden Wirkung eine gerinnungshemmende; so fand er auch in Haycrafts Blutegelextract eine bedeutende lymphagogische Kraft. In diese „erste Reihe“ gehört unter anderen das wässerige Extract von Krebsmuskeln, Anodonten (besonders Austern) etc., kurz all' der wirbellosen Tiere, nach deren Genuss man beim Menschen nicht selten Urticaria auftreten sieht. Aus diesen letzteren Körpern versuchte ich, für das Blutegelextract ein wohlfeiles, die Gerinnung hemmendes Surrogat zu gewinnen, wozu ich aber, soweit meine bisherigen Bemühungen einen Schluss zulassen, nicht imstande war. Krebsmuskeln, die Leiber der Gartenschnecke, auch Erdbeeren wurden zuerst mit mehrfach erneuertem Alkohol gründlich extrahiert und darauf bei 45° C. im Luftbade getrocknet. Alle drei Substanzen liessen sich im Mörser staubfein pulverisieren. Am genauesten wurde das wässerige

Krebsmuskelextract geprüft. Es ergaben sich bei Anwendung von Kaninchenblut folgende Zahlen.

Mischungsverhältnis 10 ccm. Extrakt + 25 ccm. Blut: A. Decoct, dargestellt durch 10 Minuten langes Kochen:

Concentration	6 %	3 %	0,6 %
Gerinnungszeit	9 Min.	11 Min.	2 Min.

B. Kaltes Extract, 12 Stunden extrahiert; diejenige Concentration wurde gewählt, welche nach dem vorigen Versuche am meisten Aussicht auf Erfolg bot, 3 : 100 aq.; die Gerinnung trat fast momentan ein.

Ähnliche Resultate wurden mit dem kalten und heissen Schnecken- und Erdbeer-Auszug erhalten, die Gerinnungszeit bewegte sich bei beiden zwischen 2 und 4 Minuten. Der Erfolg ist daher als ein negativer zu bezeichnen.

Kommen wir nun wieder zurück auf das Blutegelextract, so bleiben uns noch zwei wichtige Fragen zur Beantwortung übrig:

1) In welcher Form und in welcher Stärke ist das Extract bei der Transfusion anzuwenden?
2) Wie ist es zu bewerkstelligen, dass man zu jeder Zeit ein keimfreies und zugleich genügend starkes Präparat zur Hand hat?

Was beide Fragen betrifft, so mag als Concentration immer das Verhältnis 1 Kopf : 10 ccm. 0,6 %iger

Na Cl-Lösung festgehalten werden. Es würde sich darum handeln, ob das kalte Extract oder das Decoct ad 1) vorzuziehen sei. Ersteres verdient, was die gerinnungsverhindernde Kraft anbelangt, unbedingt den Vorzug, wie die Vergleichung der Gerinnungszeiten bei den Transfusionen I und II mit der bei III unschwer erkennen lässt; zu Versuch II ist zu bemerken, dass allerdings das Controllblut nach 2 Stunden gerann, aber wir dürfen nicht vergessen, dass durch die intravenöse Injection die Extractivstoffe von 1,2 Köpfen auf die gesamte Blutmenge des Tieres verteilt worden ist, was mit Berücksichtigung der präsumptiven Blutmenge dasselbe bedeutet, als wenn in Transfusion II ein höchstens $^1/_3$ so starkes Extract gewirkt hätte, wie in I. Es ist selbstverständlich, dass man durch prolongiertes Kochen eine grössere Kraft des Decoctes erzielen kann, doch ich wollte über die Zeit von 10 Minuten nicht gern hinausgehen, da uns die Abkochung, und hier kommen wir auf das Gebiet der zweiten Frage, die einzige Möglichkeit giebt, uns in jedem Augenblicke in den Besitz einer wirksamen Lösung zu setzen, was in praxi von Bedeutung sein dürfte. Über die Menge des dem zu transfundierenden Blute zuzusetzenden Extractes geben gleichfalls die angestellten Versuche Aufschluss; zwar verhalten sich nicht alle Blutarten in dieser Be-

ziehung gleich, doch genügt im Mittel wohl der bei den drei Transfusionen innegehaltene Modus: 1 Kopf [10 Extract] auf 50 Blut. Die Menge des Extractionsmediums ist irrelevant, man kann leicht ein 2- bis 3fach so starkes Extract erhalten und wird im gegebenen Falle lieber etwas mehr Substanz extrahieren als zu wenig.

Ein sehr wichtiger Punkt ist der, dass dem Blute mit dem Extracte keine Mikroorganismen einverleibt werden; der kalte Auszug muss eine Nacht hindurch, also rechnen wir etwa 12—15 Stunden, stehen bleiben. Diese Zeit genügt vollauf, um in dem ohnedies guten Nährsubstrate eine Unzahl von Keimen wachsen zu lassen, ein Übelstand, der bei dem Decoct so gut wie gänzlich ausgeschlossen ist. Ich habe mich bemüht, das erstere fertig aufzubewahren: Je 10 ccm. wurden in ein Reagensglas gethan, tüchtig aufgekocht und steril verschlossen. Mit diesem Präparate erhielt ich nach $2^1/_2$ Wochen noch leidlich gute Resultate [Gerinnungszeit 2 Stunden], trotzdem empfiehlt sich diese Methode der Conservierung aber nicht sonderlich.

Um das organische Material stets in Bereitschaft zu haben, lässt sich das durch Mahlen auf der Pfeffermühle gewonnene trockene Pulver, soweit ich es bis jetzt beurteilen kann, beliebig lange Zeit aufbewahren, ohne zersetzt zu werden.

Will man ganz sicher in dieser Hinsicht gehen, dann kann man es unter absoluten Alkohol setzen, der Rest des Alkohols, der nach sorgfältigem Abgiessen noch an den Partikelchen haften bleibt, wird gleich im Beginn des Erhitzens ausgetrieben, so dass er die wässrige Extraction nicht zu stören vermag.

Vorstehende Arbeit, zu welcher Herr Geheimrat Landois das Thema und die Anleitung gegeben hat, ist auf dem physiologischen Institute ausgeführt worden.

Litteratur.

Landois, Die Transfusion des Blutes, Leipzig 1875.

—, Artikel „Transfusion" in A. Eulenburgs Real-Encyclopädie der gesamten Heilkunde. 2. Aufl., Bd. 20, Wien und Leipzig 1890.

—, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 7. Auflage Wien und Leipzig 1891.

Haycraft, „Action of a Secretion from the Medicinal Leech" Proc. Roy. Soc. Vol. XXXVI und Archiv für Exp. Path. und Pharm. Bd. XVIII.

Dickinson, Note on „Leech Extract" ant its action on blood. The Journal of Physiology by M. Foster. Vol. XI.

R. Heidenhain, Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung, Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie, Bd. 49, 1891.

Alex. Schmidt, Über den flüssigen Zustand des Blutes im Organismus (Vorläufige Mitteilung), Centralblatt für Physiologie, Bd. IV No. 9.

Demme, Über einen neuen Eiweiss liefernden Bestandteil des Protoplasma, Dissertation, Dorpat 1890.

Lebenslauf.

Heinrich Lorenz Gustav Erich Schultze, Sohn des verstorbenen Hotelbesitzers Adolph Schultze und dessen Ehefrau Mathilde geb. Haenisch, evangelischer Confession, geboren am 28. Dez. 1864 zu Berlin, besuchte die Gymnasien in Berlin, Liegnitz, Prenzlau und Greifswald; in Greifswald erhielt er Ostern 1887 das Zeugnis der Reife. Seine ganze Studienzeit brachte er auf der Universität Greifswald zu, absolvierte am 6. März 1889 das Tentamen physikum, am 27. Juli 1891 das Tentamen medicum, und am 3. August das Rigorosum.

In Greifswald hörte er die Vorlesungen der Herren Docenten Arndt, Ballowitz, Budge, Gerstäcker, Grawitz, Helferich, Hoffmann, Landois, Limpricht, Löffler, Möller, Mosler, Oberbeck, Peiper, Pernice, v. Preuschen, Rinne, Schirmer, Schmitz, Schulz, Solger, Sommer und Strübing.

Allen seinen Lehrern spricht er seinen besten Dank aus; zu besonderem Danke fühlt er sich verpflichtet Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Landois gegenüber für die liebenswürdige Anleitung und Anregung, welche dem Verfasser bei seinen Arbeiten im physiologischen Institute von seinem hochverehrten Lehrer zu teil wurde.

Thesen.

I.

Bei Transfusionen ist man berechtigt, statt des bisher üblichen Defibrinierens des Blutes, das letztere durch Zusatz von Blutegelextract flüssig zu erhalten.

II.

In den Schulen ist der Gebrauch der Schiefertafel und des Schieferstiftes möglichst einzuschränken.

III.

Es ist entschieden zu verwerfen, dass derartig differente Medicamente, wie die Solutio arsenicalis Fowleri angenehm parfümiert werden.